

19. [seal] SPANISH PATENT AND  
TRADEMARK OFFICE

SPAIN

11. Publication number: ES 2 074 966

21. Application number: 9400252

51. Int. Cl.<sup>5</sup> C07D 471/04, C07D 261/20,  
//C07D 211/28, A61K 31/42  
A61K 31/505, A61K 31/455

12. PATENT APPLICATION

A1

22. Filing date: 2-11-94

43. Application publication date: 9-16-95

43. Application prospectus publication date: 9-16-95

71. Applicant(s): Vita-Invest, S.A.  
C. Fontsa, 12-14  
Sant Joan Despi, Barcelona, Spain

72. Inventor(s): Dalmases Barjoan, Pere;  
Marquillas Olondriz, Francisco;  
Huguet Clotet, Jean;  
Bosch Rovira, Anna;  
Del Castillo Nieto, Juan Carlos and  
Caldero Ges, Jose María

74. Agent: Ponti Sales, Adelaide

54. Title: **Procedure for obtaining 3 - 2 - [4 - (6 - fluoride - benzo [d] isoxazole - 3 - ile) piperidine - 1 - ile] - ethyl - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 -a] pyrimidine - 4 - one.**

57. Summary:

Procedure for obtaining 3 - 2 - [4 - (6 - fluoride - benzo [d] isoxazole - 3 - ile) piperidine - 1 - ile] - ethyl - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 -a] pyrimidine - 4 - one.

The procedure consists of making formula II 3 - (2 - aminoethyl) - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 -a] pyrimidine - 4 - one react with general formula III compounds, where Y and Z are key groups, the same or different, such as halogen or an alkyl or arilsulfonyloxyl group, in the presence of a suitable solvent and suitable base, to provide general formula I 3 - 2 - [4 - 6 - fluoride - benzo [d] isoxazole - 3 - ile) piperidine - 1 - ile] - ethyl} - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 -a] pyrimidine - 4 - one. This compound has antipsychotic agent pharmaceutical applications.

The formula II and III products needed for this invention are also claimed.

[see original for formulas]

Sale of copies: Spanish Patent and Trademark Office, C/Panamá, 1 - 28036 Madrid

Best Available Copy

## DESCRIPTION

Procedure for obtaining 3 - 2 - [4 - (6 - fluoride - benzo [d] isoxazole - 3 - ile) piperidine - 1 - ile] - ethyl - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 -a] pyrimidine - 4 - one.

The object of this invention is a procedure for obtaining formula I 3 - {2 - [4 - (6 - fluoride - benzo [d] isoxazole - 3 - ile) piperidine - 1 - ile] - ethyl} - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 -a] pyrimidine - 4 - one

[see original for formula]

a compound with antipsychotic agent pharmaceutical applications.

A further object of this invention is formula II 3 - (2-aminoethyl) - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 -a] pyrimidine - 4 - one and general formula III products, where Y and Z are key groups, such as halogen or an alkyl or arilsulfonyl group, and Y and Z can be the same or different. Both products are the intermediate reactants in the aforementioned procedure.

[see original for formula]

Products II and III, as well as some of their precursors, have not been described previously.

**Background of the Invention**

Patent EP 196132 describes four separate procedures for obtaining 3 - {2 - [4 - (6 - fluoride - benzo [d] isoxazole - 3 - ile) piperidine - 1 - ile] - ethyl} - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 -a] pyrimidine - 4 - one. Three of them consist of forming the system of 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydride - 4H - pyride [1, 2 -a] pyrimidine - 4 - one through separate processes of cyclizing and condensation. The fourth procedure consists of the reaction of N - alkylation of the 6 - fluoro - 3 - (4 - piperidinyl) - benzo [d] isoxazole with the 3 - (2 - chloroethyl) - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydride - 4H - pyride [1, 2 -a] pyrimidine - 4 - one or similar with various key groups.

Patents ES 2006888 and ES 2006889 describe individual procedures consisting of separate types of final cyclizing of the isoxazole ring.

The construction of N - alkyl or N - aryl piperidines, on which this invention is based, has been described in chemical literature through the reaction of 1.5 dihalopentanes with primary amines (J. von Braun, Chem. Ber., 37, 3210 (1904); 39, 4351 (1906); 40, 3914 and 3930 (1907); 42, 2048 and 2052 (1909)), as well as the reaction of 1.5-bis-alkyl or arylsulfonyloxypentanes and primary amines (K. Reynolds, J. Amer. Chem. Soc. 72, 1597 (1950)).

**Description of the Invention**

The procedure for obtaining formula I 3 - {2 - [4 - (6 - fluoride - benzo [d] isoxazole - 3 - ile) piperidine - 1 - ile] - ethyl} - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 -a] pyrimidine - 4 - one that is the object of this invention consists of making formula II 3 - (2-aminoethyl) - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 -a] pyrimidine - 4 - one react with general formula III products, where Y and Z are key groups, such as halogen or an alkyl or arilsulfonyl group, and X and Y can be the same or different, as illustrated below:

[see original for formulas]

The reaction takes place in a polar solvent, such as a low molecular weight alcohol like methanol, ethanol, isopropanol or n-butanol, preferably ethanol, or in aprotic polar solvents such as acetonitrile, N, N - dimethylformamide or N - methylpyrrolidone, preferably acetonitrile, in the presence of an organic base, such as a triethylamine, or an inorganic base, such as a hydroxide, a carbonate or an alkaline bicarbonate and at a temperature of between 40 and 120°C, preferably approximately 80°C. Product I obtained is isolated by standard methods and purified by recrystallization.

The formula I and II compounds needed for development of the procedure being claimed have not been described previously and are also an object of this invention.

The formula II 3 - (2-aminoethyl) - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 -a] pyrimidine - 4 - one can be obtained using the process illustrated below:

[see original for formulas]

The reaction of substituting chlorine in the 3 - (2 - chloroethyl) - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyridine [1, 2 -a] pyrimidine - 4 - one (IV) (JP 52005797; H. Fujita, Ann. Rep. Sankyo Res. Lab. 29 75-98 (1977)) with dibenzylamine to produce 3 - (2 - dibenzylaminoethyl) - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyridine [1, 2 -a] pyrimidine - 4 - one (V) takes place in an appropriate solvent, such as acetonitrile, N, N - dimethylformamide, N - methylpyrrolidone or methanol, in the presence of an inorganic base such as a hydroxide, a carbonate or an alkaline bicarbonate, or of an organic base, such as a triethylamine, and at a temperature of between 50 and 100°C, preferably between 70 and 90°C. Also, an alkaline iodide can be added to the reaction medium as a catalyst.

The hydrogenation of the 3 - (2 - dibenzylaminoethyl) - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyridine [1, 2 -a] pyrimidine - 4 - one (V) to produce the formula II 3 - (2-aminoethyl) - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyridine [1, 2 -a] pyrimidine - 4 - one takes place in an inert solvent, such as methanol, ethanol, isopropanol or mixtures of said alcohols with water in different proportions, at a temperature of between 20 and 60°C, preferably between 45 and 55°C and at a hydrogen pressure of between 1 and 20 atmospheres, preferably at a pressure slightly higher than atmospheric pressure, in the presence of a palladium-carbon catalyst in a proportion of between 5 and 15% by weight with respect to the starting product V. Products V and II are isolated by the standard methods and need no subsequent purification.

The general formula III compounds can be obtained according to a five-step synthesis.

The 4 – tetrahydropyranocarbonyl chloride (VI) (J. Gibson, J. Chem. Soc. 2525 (1930)) and the 1, 3 – difluorobenzene (VII) react in the presence of anhydrous aluminum trichloride to produce the Friedel-Crafts acylation product, formula VIII (2, 4 – difluoro-phenyl) – (tetrahydro – pyrane – 4 – ile) methanone, either in a suitable solvent medium such as methylene dichloride or 1, 2 – dichloroethane, or by having an excess of the 1, 3 – difluorobenzene itself act as a solvent. The reaction takes place at a temperature of between 40 and 85°C, preferably at approximately 80°C. The product is isolated by standard methods and purified by recrystallization.

The compound VIII oxime is obtained by reaction of the compound with hydroxylamine hydrochloride according to standard procedures (see, for example, “Advanced Organic Chemistry,” J. March, 4<sup>th</sup> Edition, page 906). A mixture (75:25) of the *syn* and *anti* isomers of the oxime is obtained from formula IX (2, 4 – difluorophenyl) – (tetrahydro – pyrane – 4 – ile) methanone. This mixture of isomers is isolated by standard methods, and can be used for the subsequent reaction without prior separation of said isomers, or the majority *syn* oxime can be isolated by silica gel column chromatography.

(See next page)

[see original for formulas]

Y, Z = Cl, Br, I,  $\text{CH}_3 - \text{SO}_3^-$ , p- $\text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_3^-$

Y and Z THE SAME OR DIFFERENT

The mixture of oximes IX or the corresponding *syn* isomer is cyclized to formula X 6 – fluoro – 3 – (tetrahydropyran – 4 – ile) benzo[d]isoxasole in a solvent and in the presence of a suitable base, such as methanol, ethanol and a hydroxide, carbonate or alkaline bicarbonate or even tetrahydrofuran or dioxane and a hydride or alkaline alcoxide. Preferably, methanol and potassium hydroxide are used. The reaction is produced at temperatures of between 50 and 100°C, preferably at the boiling temperature of the reaction mixture. Product X is isolated by standard methods. The non-reactive isomer of the starting oxime IX must be separated by silica gel column chromatography if the oxime mixture was used as a starting product.

The tetrahydropyranylic ether is opened in 6 – fluoro – 3 – (tetrahydropyran – 4 – ile) benzo [d] isoxasole (X) using diverse reagents, depending on the nature of groups Y and Z that are to be used in the general formula III compounds. Thus, for example, phosphorous tribromide in the presence of hydrobromic acid or phosphoric acid at 140°C (P. Volynskii, *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim* **11**, 2528 (1979), C.A. **92**, 128341 (1980)) directly provides III (Y = Z = Br). Treating X either with acetyl bromide in the presence of zinc chloride as a catalyst (V. N. Odinov, *Khim. Prirod. Soedin.* (2), 272-6 (1989)) or with anhydrous magnesium bromide in acetic hydride (D. J. Goldsmith, *J. Org. Chem.* **40**, 3571 (1975), followed by saponification of the bromo-acetate obtained with potassium carbonate in methanol at ambient temperature, provides the bromo-alcohol XI (Y = Br). Similarly, XI (Y = I) is obtained by treating X with acetyl iodide in reflux acetonitrile. (A. Oku, *Tetrahedron Lett.* **23**, 681 (1982), followed by saponification of the intermediate iodine acetate obtained.

The general formula XI halo-alcohols are transformed into general formula III products dihalogenated by treatment in the standard reagents of halo-dehydroxylation of alcohols, such as thionyl chloride, phosphorous tri- and pentachloride or phosphorous oxytrichloride or phosphorous tribromide (see, for example, "Advanced Organic Chemistry," J. March, 4<sup>th</sup> Edition, page 433). In addition, treating the halo-alcohols XI with an alkyl or arylsulfonyl halide, such as methanesulfonyl chloride or p-toluenesulfonyl, provides the corresponding halo-methanesulfonates or halo-p-toluene sulfates III.

### Experimental Part

#### Example 1

3 – (2 – dibenzylaminoethyl) – 2 – methyl – 6, 7, 8, 9 – tetrahydro – 4H – pyridine [1, 2 – a] pyrimidine – 4 – one (V).

14 g (0.166 mol) of sodium bicarbonate and 24 g (0.1218 mol) of dibenzylamine are added to a solution of 25 g (0.1104 mol) of 3 – (2 – chloroethyl) – 2 – methyl – 6, 7, 8, 9 – tetrahydro – 4H – pyridine [1, 2 – a] pyrimidine – 4 – one in 125 ml of acetonitrile. The mixture is reflux heated for 16 hours. It is cooled to 5°C and agitated for 30 minutes at that temperature. It is filtered by suction, the solid is suspended in 125 ml of water and the mixture is heated to 60°C with agitation for 1 hour. The suspension is left to cool to ambient temperature and is agitated for 30 minutes. The solid is filtered by suction and vacuum dried at 40°C. 35.7 g of white solid is obtained. Yield: 84%

Melting point:	110 – 111°C
IR (KBr), cm <sup>-1</sup> :	3020, 2980 – 2800, 1655, 1588, 1533, 1444, 1188, 744, 694
RMN (CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm):	7.40 – 7.15 (sc, 10H, aromatics) 3.80 (t J = 6, 2H; CH <sub>2</sub> pyridopyrimidone) 3.65 (s, 4H, CH <sub>2</sub> benzyl) 2.85 (t J = 6, 2H, CH <sub>2</sub> pyridopyrimidone)  2.70 (sc, 2H; CH <sub>2</sub> ethylene) 2.60 (sc, 2H; CH <sub>2</sub> ethylene) 2.10 (s, 3H; CH <sub>3</sub> ethylene) 1.90 (sc, 4H; CH <sub>2</sub> pyridopyrimidone)

Elemental Analysis:	$C_{25}H_{29}N_3O$ (PM: 387.53)		
% calculated:	C – 77.49	H – 7.54	N – 10.84
% actual:	C – 77.36	H – 7.59	N – 10.77

## Example 2

*3 – (2 – aminoethyl) – 2 – methyl – 6, 7, 8, 9 – tetrahydro – 4H – pyride [1, 2 – a] pyrimidine – 4 – one (II).*

2 g of Pd/C at 10% and 50% humidity is added to a suspension of 20 g (0.0517 mol) of 3 – (2 – benzylaminoethyl) – 2 – methyl – 6, 7, 8, 9 – tetrahydro – 4H – pyride [1, 2 – a] pyrimidine – 4 – one in 100 ml of ethanol. The mixture is hydrogenated at 45 – 50°C until approximately 2.7 l of oxygen is absorbed. It is left to cool at ambient temperature, the catalyst is filtered through decalite and the solvent is eliminated under vacuum, leaving an oily residue that crystallizes when treated with heptane. It is vacuum dried at ambient temperature, and 9.3 g of white solid is obtained.

Yield:	88%
Melting point:	126°C
IR (KBr), $cm^{-1}$ :	3322, 2944, 1655, 1588, 1527, 1322, 1194
RMN ( $CDCl_3$ ), $\delta$ (ppm):	3.90 (t J = 6, 2H; $CH_2$ pyridopyrimidone) 2.85 (t J = 7, 4H; $CH_2$ pyridopyrimidone and $CH_2$ ethylene) 2.70 (t J = 7, 2H, $CH_2$ ethylene) 2.30 (s, 3H, $CH_3$ ) 1.90 (sc, 4H, $CH_2$ pyridopyrimidone) 1.70 (sa, 2H; $NH_2$ , deut.)

Elemental Analysis:	$C_{11}H_{17}N_3O$ (PM: 207.28)		
% calculated:	C – 63.74	H – 8.27	N – 20.27
% actual:	C – 63.69	H – 8.26	N – 20.35

## Example 3

*(2, 4 – difluorophenyl) – tetrahydropyrane – 4 – ile) – methanone (VIII).*

34.1 g (0.229 mol) of 4-tetrahydropyranocarbonile chloride are added, drop by drop, to an agitated suspension of 6.13 g (0.460 mol) anhydrous aluminum trichlorine in 113 ml of 1, 3 – difluorobenzoyl. The mixture is reflux heated for 20 hours. It is left to cool to ambient temperature and the reaction mixture is poured into 500 g of ice and 50 ml of concentrated hydrochloric acid. It is extracted three times with 200 ml of methylene dichloride. The combined organic phases are flushed with a salt-saturated aqueous solution and dried in anhydrous sodium sulfate. The solvent is vacuum evaporated, resulting in crystallizing oil. It is recrystallized with heptane, and 41.4 g of white solid is obtained. Yield: 80%

Melting point:	50 – 51°C
IR (KBr), $cm^{-1}$ :	3054, 2964, 2845, 1680, 1605, 1485, 1421, 1093
RMN ( $CDCl_3$ ), $\delta$ (ppm):	7.85 (ddd, 1H, aromatic) 6.90 (m, 2H, aromatic) 4.05 (dt, 2H, H – eq – $\alpha$ – O – THP) 3.50 (m, 2H, H – ax – $\alpha$ – O – THP) 3.30 (m, 1H; CH – C = O) 1.85 (sc, 4H; THP)



Elemental Analysis:  $C_{12}H_{12}F_2O_2$  (PM: 226.22)

% calculated:	C – 63.71	H – 5.35	N – 16.80
% actual:	C – 63.65	H – 5.38	N – 16.75

#### Example 4

*Oxime of the (2, 4 – difluorophenyl) – (tetrahydropyrane – 4 – ile) – methanone (IX).*

10 g (0.144 mol) of hydroxylamine hydrochloride dissolved in 50 ml of water and 20 g (0.147 mol) of trihydrate sodium acetate are added to a solution of 31 g (0.137 mol) of (2, 4 – difluorophenyl) – (tetrahydropyrane – 4 – ile) – methanone in 100 ml of ethanol. The resulting solution is reflux heated for 10 hours. The mixture is cooled and the ethanol is vacuum evaporated. 100 ml of water is added, the resulting suspension is cooled to 5°C and the solid is filtered, washed with ice water and dried at 40°C. 32.24 g of a white solid is obtained, which is a mixture (3:1) of *syn/anti* oximes. Yield: 98%

Melting point: 115 – 116°C

IR (KBr),  $cm^{-1}$ : 3323, 2936, 2850, 1617, 1505, 1421, 1110, 969, 845

RMN ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):  
 8.10 (s, 1H, N – OH, deut.)  
 7.15 (ddd, 1H, aromatic)  
 6.95 (m, 2H, aromatic)  
 4.00 (dt, 2H, H – eq –  $\alpha$  – O – THP)  
 3.40 (m, 2H, H – ax –  $\alpha$  – O – THP)  
 2.70 (m, 1H; CH – C = O)  
 1.70 (sc, 4H; THP)

Elemental Analysis:  $C_{12}H_{13}F_2NO_2$  (PM: 241.63)

% calculated:	C – 59.65	H – 5.42	F – 13.24	N – 5.80
% actual:	C – 59.61	H – 5.48	F – 13.19	N – 5.82

#### Example 5

*6 – fluoro – 3 (tetrahydropyrane – 4 ile) benzo [d] isoxasole (X).*

10 g (0.0415 mol) of the *syn* oxime of the (2, 4 – difluorophenyl) – (tetrahydropyrane – 4 – ile) – methanone are added to a solution of 3g (0.0454 mol) of potassium hydroxide at 85% in 100 ml of methanol. The mixture is reflux heated for 1 hour. It is cooled to ambient temperature and the solvent evaporates. 50 ml of water is added. The resulting suspension is agitated for 15 minutes and the solid is filtered and flushed well with water. The white solid obtained is vacuum dried at 40°C. 9.0 g of 6 – fluoro – 3 (tetrahydropyrane – 4 ile) benzo [d] isoxasole is obtained.

Yield: 98%

Melting point: 86 – 87°C

IR (KBr),  $cm^{-1}$ : 2956, 2858, 1612, 1498, 1240, 1123, 840

RMN ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):  
 7.65 (dd, 1H, aromatic)  
 7.25 (dd, 1H, aromatic)  
 7.05 (dd, 1H, aromatic)

4.10 (dt, 2H, H - eq -  $\alpha$  - O - THP)  
 3.60 (ddd, 2H, H - ax -  $\alpha$  - O - THP)  
 3.35 (m, 1H; CH - C = O)  
 2.10 (sc, 4H; THP)

Elemental Analysis:  $C_{12}H_{12}FNO_2$  (PM: 221.23)

% calculated:	C - 65.15	H - 5.47	F - 8.59	N - 6.33
% actual:	C - 65.22	H - 5.52	F - 8.65	N - 6.29

#### Example 6

3 - (6 - fluoro - benzo [d] isoxasole - ile) - 5 - iodopentane (XI, Y = I).

8.147 g (0.054 mol) of sodium iodide and 3.3 ml (0.0462 mol) of acetyl chloride are added successively to 3.4 g (0.0154 mol) of 6 - fluoro - 3 - tetrahydropyrane - 4 - ile) benzo [d] isoxasole dissolved in 20 ml of dry acetonitrile. The mixture is reflux heated under an atmosphere of dry nitrogen for 8 hours. The reaction mixture is left to cool at ambient temperature and poured into a solution of 20 g of sodium metabisulfite in 60 ml of water. The acetonitrile is vacuum evaporated and extracted three times with 50 ml of methylene dichloride. The combined organic phases are flushed with 50 ml of salt-saturated aqueous solution and dried in anhydrous sodium sulfate. The solvent is vacuum evaporated and the oily residue is dissolved in 20 ml of methanol. 2.13 g (0.0154 mol) of anhydrous potassium carbonate is added and the mixture is agitated at ambient temperature for 30 minutes. 7.8 ml of 3N hydrochloric acid is added, the methanol is vacuum evaporated and the residue is distributed between 20 ml of water and 20 ml of methylene dichloride. The organic phase is separated and dried in anhydrous sodium sulfate and the solvent is vacuum evaporated until dry. 3.54 g of an oil of 3 - (6 - fluoro - benzo [d] isoxasole - ile) - 5 - iodopentane - 1 oil is obtained Yield: 66%.

The product can be purified by silicon gel column chromatography, using heptane/ethyl acetate (7:3) as an eluent.

IR (KBr),  $cm^{-1}$ : 3400, 3100, 2950, 1615, 1500, 1280, 1120, 1050, 960, 840

RMN ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):  
 7.75 (dd, 1H, aromatic)  
 7.25 (sss, 1H, aromatic)  
 7.10 (ddd, 1H, aromatic)  
 3.65 (sc, 3H, CH - C = N and  $\underline{CH_2}$  - OH)  
 3.15 (m, 2H,  $\underline{CH_2}$  - I)  
 2.40 (m, 2H;  $\underline{CH_2}$  -  $CH_2$  - OH)  
 2.10 (m, 2H;  $\underline{CH_2}$  -  $CH_2$  - I)  
 1.70 (s, 1H, -OH, deut.)

Elemental Analysis:  $C_{12}H_{13}FINO_2$  (PM: 349.14)

% calculated:	C - 41.28	H - 3.75	F - 5.44I - 36.35	N - 4.01
% actual:	C - 41.32	H - 3.82	F - 5.39I - 36.24	N - 3.95

#### Example 7

2 - (6 - fluoro - benzo [d] isoxasole - 3 - ile) - 4 - iodopentyl methanesulfate (III, Y = I, Z = - O -  $SO_2$  -  $CH_3$ ).

2 ml (0.0143 mol) of triethylamine and 1.1 ml (0.0143 mol) of methanesulfonyl chloride in 10 ml of methylene dichloride are added successively to a solution of 3.533 g (0.01mol) of 3 - (6 - fluoro - benzo [d] isoxasole - 3 - ile) - 5 - iodopentane - 1 - ole in 20 ml of dry methylene dichloride precooled to 0°C. The mixture is agitated at 0 - 5°C for 1 hour. 20 ml of water is added and decanted, and the aqueous phase is extracted twice with 20 ml of methylene dichloride. The combined organic phases are successively flushed with 20 ml of 1N hydrochloric acid and with 20 ml of salt-saturated aqueous solution. It is dried in anhydrous sodium sulfate and the solvent is evaporated until dry, providing 3.48 g of an oil of 2 - (6 - fluoro - benzo [d] isoxasole - 3 - ile) - 4 - iodopentyl methanesulfate. Yield: 81%.

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3090, 2930, 1615, 1175, 955, 820

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):  
 7.75 (dd, 1H, aromatic)  
 7.30 (dd, 1H, aromatic)  
 7.15 (ddd, 1H, aromatic)  
 4.20 (m, 2H, C -  $\text{CH}_2$  -  $\text{O}_3\text{S}$  -)  
 3.60 (m, 1H, CH - C = N)  
 3.15 (m, 2H;  $\text{CH}_2$  - I)  
 2.95 (s, 3H;  $\text{CH}_3$  -  $\text{SO}_3$  -)  
 2.35 (ss, 4H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$  - I and  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$  -  $\text{O}_3\text{S}$  -)

Elemental Analysis:  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FINO}_4\text{S}$  (PM: 426.73)

% calculated:	C - 36.59	H - 3.54	F - 4.45	I - 29.74	N - 3.28	S - 7.51
% actual:	C - 36.62	H - 3.60	F - 4.50	I - 29.69	N - 3.33	S - 7.60

#### Example 8

*3 - {2 - [4 - (6 - fluoro - benzo [d] isoxasole - 3 - ile) - piperidine - 1 - ile] ethyl} - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a] pyrimidine - 4 - one3 (I).*

20 g (0.08 mol) of 3 - (2 - aminoethyl) - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a] - pyrimidine - 4 - one and 34.2 g (0.08 mol) of 2 - (6 - fluoro-benzo [d] - isoxasole - 3 - ile) - 4 - iodo-pentyl methanesulfate are dissolved in 300 ml of acetonitrile. 17 g (0.2 mol) of sodium bicarbonate is added and the resulting suspension is brought to a boil for 6 hours. It is cooled to ambient temperature and the solvent is vacuum evaporated. 300 ml of water is added and the suspension is brought to a boil for 30 minutes with agitation.

It is cooled to ambient temperature and the light ocher solid is filtered, flushed with water and dried at 50°C. After recrystallizing the ethanol, 26.3 g of 3 - {2 - [4 - (6 - fluoro- benzo[d] - isoxasole - 3 - ile) - piperidine - 1 - ile] ethyl} 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro- 4H - pyride [1, 2 - a] pyrimidine - 4 - one is obtained as a white solid. Yield: 80%

Melting point: 170°C

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3060, 2944, 2800, 1650, 1527, 1122

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):  
 7.75 (dd, 1H, aromatic)  
 7.25 (dd, 1H, aromatic)  
 7.05 (ddd, 1H, aromatic)  
 3.95 (t, 2H,  $\text{CH}_2$  pyridopyrimidine)  
 3.15 (sc, 3H, piper.)  
 2.85 (t, 2H,  $\text{CH}_2$  pyridopyrimidine)  
 2.75 (sc, 2H, ethylene)  
 2.55 (sc, 2H, ethylene)  
 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )  
 2.10 (sc, 4H, piper., pyridopyrimidine)  
 1.90 (sc, 6H, piper., pyridopyrimidine)

Elemental Analysis:  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_2$  (PM: 410.49)

% calculated:	C - 67.30	H - 6.63	F - 4.63	N - 13.65
% actual:	C - 67.16	H - 6.70	F - 4.57	N - 13.72

# CLAIMS

1. Procedure for obtaining formula I 3 - {2 - [4 - (6 - fluoride - benzo [d] isoxazole - 3 - ile) piperidine - 1 - ile] - ethyl} - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a] pyrimidine - 4 - one.

[see original for formula]

consisting of making formula II 3 - (2-aminoethyl) - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a] pyrimidine - 4 - one, react with general formula III compounds

[see original for formulas]

where Y and Z are key groups, such as halogen or an alkyl or arilsulfonyloxyl group, and Y and Z may be the same or different, in the presence of a suitable solvent and a suitable base.

2. Procedure for obtaining 3 - [2 - [4 - (6 - fluoride - 1,2 - benzyisoxazole - 3 - ile) piperidine] - ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a] pyrimidine - 4 - one, according to Claim 1, characterized in that the reaction takes place in a polar solvent, such as a low molecular weight alcohol like methanol, ethanol, isopropanol or n - butanol, preferably ethanol, or in aprotic polar solvents such as acetonitrile, N - N - dimethylformamide or N - methylpyrrolidone, preferably acetonitrile.

3. Procedure for obtaining 3 - [2 - [4 - (6 - fluoride 1, 2 - benzyisoxazole - 3 - ile) piperidine] - ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a] pyrimidine - 4 - one, according to Claims 1 and 2, characterized in that the reaction takes place in an organic base, such as a tertiary or heterocyclic amine, preferably triethylamine, or an inorganic base, such as a hydroxide, a carbonate or an alkaline bicarbonate or a mixture thereof, preferably sodium bicarbonate.

4. Procedure for obtaining 3 - [2 - [4 - (6 - fluoride 1, 2 - benzyisoxazole - 3 - ile) piperidine] - ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a] pyrimidine - 4 - one, according to Claims 1 to 3, characterized in that the reaction takes place at a temperature of between 40 and 120°C, preferably approximately 80°C.

5. Procedure for obtaining 3 - [2 - [4 - (6 - fluoride 1, 2 - benzyisoxazole - 3 - ile) piperidine] - ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a] pyrimidine - 4 - one, according to Claims 1 to 4, characterized in that in general formula III compounds, the two key groups Y and Z are preferably an iodine atom and a methanosulfonyloxyl group.

6. The formula II 3 - (2 - aminoethyl) - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a] pyrimidine - 4 - one that is the intermediate reactant in the product to obtain 3 - [2 - [4 - (6 - fluoride 1, 2 - benzyisoxazole - 3 - ile) piperidine] - ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 - a] pyrimidine - 4 - one.

## ES 2 074 966 A1

7. General formula III products, where Y and Z are key groups, such as halogen or an alkyl or arilsulfonyloxyl, and Y and Z may be the same or different, that are the intermediate reactants in the procedure to obtain 3 - [2 - [4 - (6 - fluoride 1, 2 - benzyisoxazole - 3 - ile) piperidine] - ethyl] - 2 - methyl - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro - 4H - pyride [1, 2 -a] pyrimidine - 4 - one, according to Claims 1 to 5.

[seal] SPANISH PATENT AND TRADEMARK  
OFFICE

SPAIN

11. Publication number: ES 2 074 966

21. Application number: 9400252

22. Application filing date: 2-11-94

32. Priority date:

# REPORT ON THE STATE OF THE ART

51. Int. Cl.<sup>5</sup> C07D 471/04, 261/20 // C07D 211/28, A61K 31/42, 31/505, 31/445

## RELEVANT DOCUMENTS

Category	Cited documents	Claims affected
A	ES-A-8506705-A (Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Incorporated) 6-1-85 * The entire document	1-7
A	EP-299349-A (Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Incorporated) 1-18-89 * The entire document	1-7
A	EP-196132-A (Janssen Pharmaceutica N.V.) 10-1-86 * The entire document	1-7
<p>Category of cited documents</p> <p>X = of particular relevance Y = of particular relevance combined with another/ others from same category A = reflects state of the art</p> <p>O = refers to unwritten disclosure P = published between the priority date and the application filing date E = prior document, but published after application filing date</p>		
<p>This report was made: X for all claims                      for claims numbered:</p>		
Report date: 5-22-95	Examiner: H. Aylagas Cancio	Page: 1/1



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: **ES 2 074 966**

⑫ Número de solicitud: **9400252**

⑬ Int. Cl.º: **C07D 471/04, C07D 261/20**  
**//C07D 211/28, A61K 31/42**  
**A61K 31/505, A61K 31/445**

⑭

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: **11.02.94**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.09.95**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud: **16.09.95**

⑱ Solicitante/s: **Vita-Invest, S.A.**  
**C. Fontsa, 12-14**  
**Sant Joan Despi, Barcelona, ES**

⑲ Inventor/es: **Dalmases Barjoan, Pere;**  
**Marquillas Olondriz, Francisco;**  
**Huguet Clotet, Joan;**  
**Bosch Rovira, Anna;**  
**Del Castillo Nieto, Juan Carlos y**  
**Caldero Ges, Jose María**

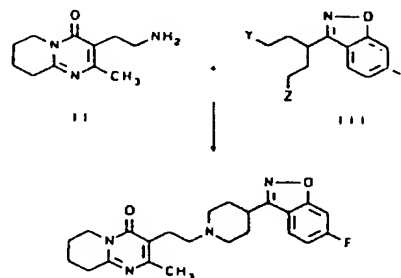
⑳ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

㉑ Título: **Procedimiento para la obtención de 3-2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil-2-metil-6, 7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a] pirimidin-4-ona.**

㉒ Resumen:

Procedimiento para la obtención de 3-2-[4-(6-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-Piperidin-1-il]-etil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2,-a]-Pirimidin-4-ona.

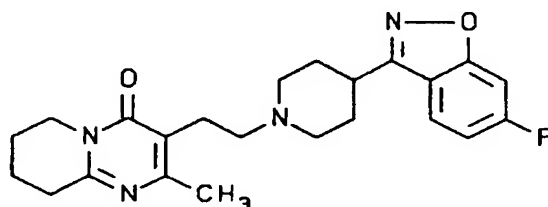
El procedimiento consiste en hacer reaccionar la 3-(2-aminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, de fórmula II, con compuestos de fórmula general III, donde Y y Z son grupos salientes, iguales o distintos entre sí, tales como halógeno o un grupo alquil o arilsulfonilo, en presencia de un disolvente y una base adecuados, para proporcionar la 3-2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula general I. Dicho compuesto tiene aplicaciones farmacéuticas por sus propiedades antipsicóticas. Se reivindican asimismo los productos de fórmulas II y III, necesarios para el desarrollo de la presente invención.



DESCRIPCION

Procedimiento para la obtención de 3-2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

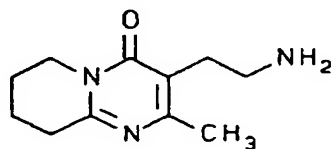
La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de la 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula I



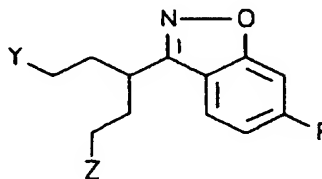
I

compuesto que tiene aplicaciones farmacéuticas por sus propiedades antipsicóticas.

Asimismo son objeto de la presente invención la 3-(2-aminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula II y los productos de fórmula general III, donde Y y Z son grupos salientes, tales como halógeno o un grupo alquil o arilsulfonilo, pudiendo ser Y y Z iguales o distintos entre sí. Ambos productos son los intermedios reaccionantes en el procedimiento arriba mencionado.



II



III

Los productos II y III así como algunos de sus precursores no han sido descritos anteriormente.

Antecedentes de la invención

En la patente EP 196132 se describen cuatro procedimientos distintos para la obtención de la 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona. Tres de ellos consisten en la formación del sistema de 2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona mediante distintos procesos de condensación y ciclación. El cuarto procedimiento consiste en la reacción de N-alquilación del 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-benzo[d]isoxazol con la 3-(2-cloroetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona o análogos con distintos grupos salientes.

En las patentes ES 2006888 y ES 2006889 se describen sendos procedimientos que consisten en distintos tipos de ciclación final del anillo de isoxazol.

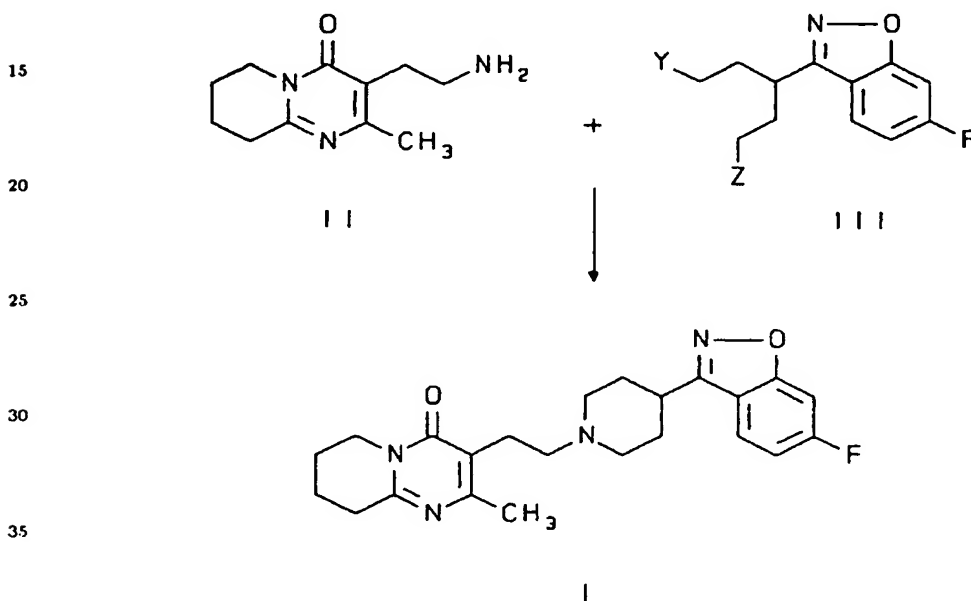
La construcción de N-alquil o N-aril piperidinas, en la que se fundamenta la presente invención, se halla descrita en la literatura química tanto por reacción de 1,5-dihalopentanos con aminas primarias (J. von Braun, Chem. Ber., 37, 3210 (1904); 39, 4351 (1906); 40, 3914 y 3930 (1907); 42, 2048 y 2052 (1909)), como por reacción de 1,5-bis-alquil o arilsulfoniloxipentanos y aminas primarias (K. Reynolds,



J. Amer. Chem. Soc., 72, 1597 (1950)).

**Descripción de la invención**

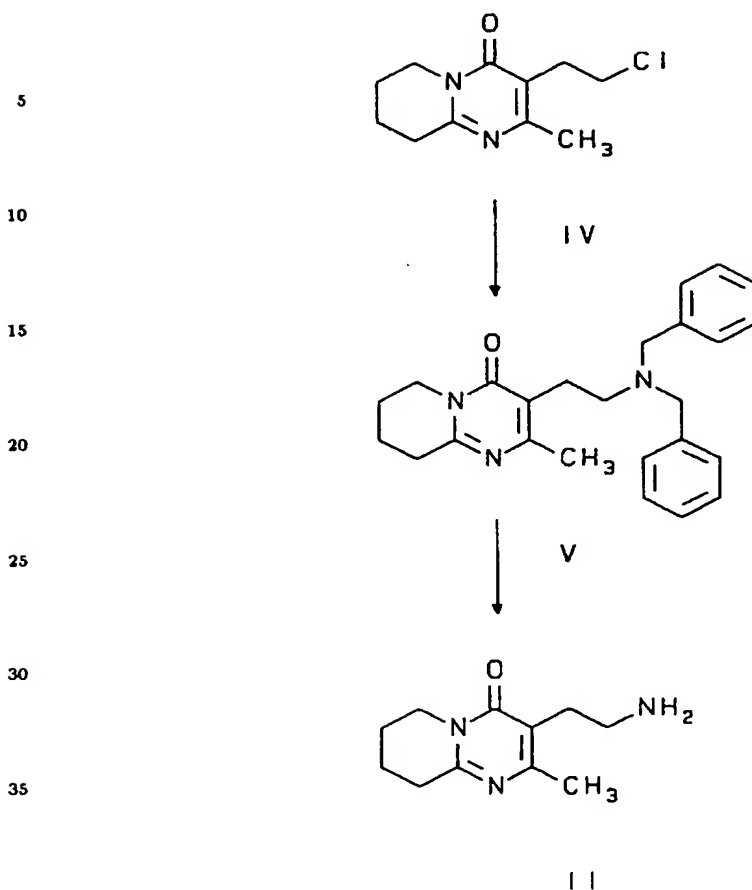
5 El procedimiento para la obtención de la 3-{2-[4 -(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula I, objeto de la presente invención, consiste en hacer reaccionar la 3-(2-aminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula II con productos de fórmula general III, donde Y y Z son grupos salientes, tales como halógeno o un grupo alquil o arilsulfonilo, pudiendo ser Y y Z iguales o distintos entre sí, según el esquema siguiente:



La reacción se lleva a cabo en un disolvente polar, tal como un alcohol de bajo peso molecular como metanol, etanol, isopropanol o n-butanol, preferentemente etanol, o en disolventes apróticos polares como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona, de preferencia acetonitrilo, en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, o inorgánica, tal como un hidróxido, un carbonato o un bicarbonato alcalino y a una temperatura comprendida entre 40 y 120°C, de preferencia a unos 80°C. El producto I obtenido se aísla por los métodos convencionales y se purifica por recristalización.

Los compuestos de fórmulas II y III, necesarios para el desarrollo del procedimiento que se reivindica, no han sido descritos anteriormente y son también objeto de la presente invención.

La 3-(2-aminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula II puede obtenerse según el esquema de síntesis siguiente:



La reacción de sustitución del cloro en la 3-(2-cloroetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (IV') (JP 52005797; H. Fujita, Ann. Rep. Sankyo Res. Lab. 29 75-98 (1977)) por dibencilamina para dar la 3-(2-dibencilaminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (V) se lleva a cabo en un disolvente apropiado, tal como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona o metanol, en presencia de una base inorgánica, tal como un hidróxido, un carbonato o un bicarbonato alcalino, o de una base orgánica, tal como trietilamina y a una temperatura comprendida entre 50 y 100°C, preferentemente entre 70 y 90°C. Adicionalmente puede introducirse un yoduro alcalino en el medio de reacción como catalizador.

La hidrogenación de la 3-(2-dibencilaminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (V) para dar la 3-(2-aminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula II se lleva a cabo en un disolvente inerte, tal como metanol, etanol, isopropanol o mezclas de dichos alcoholes con agua en distintas proporciones, a una temperatura comprendida entre 20 y 60°C, preferentemente entre 45 y 55°C y a una presión de hidrógeno comprendida entre 1 y 20 atmósferas, de preferencia a una presión ligeramente superior a la atmosférica, en presencia de un catalizador de paladio-carbono en una proporción entre el 5 y el 15% en peso respecto al producto de partida V. Los productos V y II se aíslan por los métodos convencionales y no requieren posterior purificación.

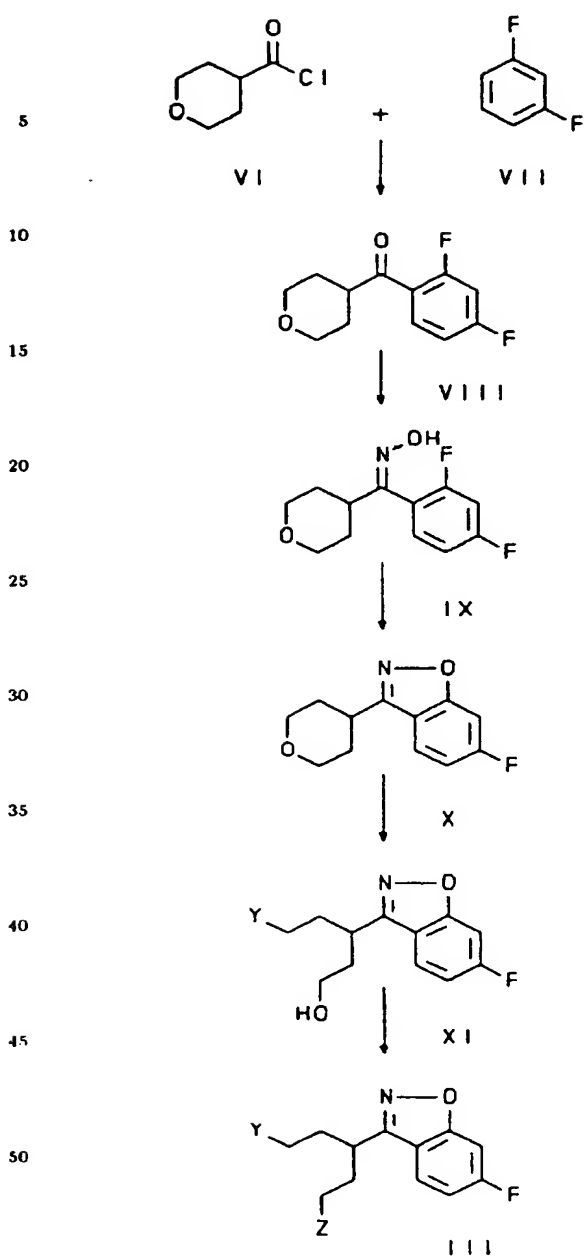
Los compuestos de fórmula general III pueden obtenerse según un esquema de síntesis de cinco pasos.

## ES 2 074 966 A1

El cloruro de 4-tetrahidropiranocarbonilo (VI) (J. Gibson, J. Chem. Soc., 2525 (1930)) y el 1,3-difluorobenceno (VII) reaccionan en presencia de tricloruro de aluminio anhidro para dar el producto de acilación de Friedel-Crafts (2,4-difluoro-fenil)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona de fórmula VIII, ya sea en un medio disolvente adecuado, tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano o actuando como disolvente un exceso del propio 1,3-difluorobenceno. La reacción se efectúa a una temperatura entre 40 y 85°C, preferentemente a unos 80°C. El producto se aísla por los métodos convencionales y se purifica por recristalización.

La obtención de la oxima del compuesto VIII se lleva a cabo por reacción del mismo con clorhidrato de hidroxilamina según los procedimientos clásicos (ver, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry" J. March, 4ª Edición, pág. 906). Se obtiene una mezcla (75:25) de los isómeros sin y anti de la oxima de la (2,4-difluorofenil)-(tetrahidropiran-4-il)-metanona, de fórmula IX. Esta mezcla de isómeros se aísla por los métodos convencionales o, y bien se puede utilizar para la siguiente reacción sin separación previa de dichos isómeros, o bien se puede aislar la oxima sin mayoritaria por cromatografía de columna sobre gel de sílice.

(Ver página siguiente)



Y, Z = Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>-SO<sub>3</sub>-, p-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>3</sub>-

Y y Z IGUALES O DISTINTOS ENTRE SI.

La ciclación de la mezcla de oximas IX o del correspondiente isómero *sin* al 6-fluoro-3-(tetrahidropiran-4-il)benzo[d]isoxazol de fórmula X se realiza en un disolvente y en presencia de una base adecuados, como metanol, etanol y un hidróxido, carbonato o bicarbonato alcalino o bien tetrahidrofurano o dioxano y un hidruro o alcóxido alcalino. Se utiliza preferentemente metanol e hidróxido potásico. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 50 y 100°C, preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. El producto X se aísla por los métodos convencionales. Se debe separar del isómero no reactivo de la oxima IX de partida por cromatografía de columna sobre gel de sílice si se había utilizado como producto de partida la mezcla de oximas.

La apertura del éter tetrahidropiránfilico en el 6-fluoro-3-(tetrahidropiran-4-il)benzo[d]isoxazol (X) se efectúa utilizando diversidad de reactivos según la naturaleza de los grupos Y y Z que se deseen en los compuestos de fórmula general III. Así, por ejemplo, el tribromuro de fósforo en presencia de ácido bromhídrico o ácido fosfórico a 140°C (P. Volynskii, *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim.* **11**, 2528 (1979), C.A. **92**, 128341 (1980)) proporciona directamente III (Y=Z=Br). El tratamiento de X ya sea con bromuro de acetilo en presencia de cloruro de zinc como catalizador (V.N. Odinov, *Khim. Prir. Soedin.* (2), 272-6 (1989)) o bien con bromuro magnésico anhidro en anhídrido acético (D.J. Goldsmith, *J. Org. Chem.* **40**, 3571 (1975)), seguido de saponificación del bromo-acetato obtenido con carbonato potásico en metanol a temperatura ambiente, proporciona el bromo-alcohol XI (Y=Br). Análogamente se obtiene XI (Y=I) por tratamiento de X con yoduro de acetilo en acetonitrilo a reflujo (A. Oku, *Tetrahedron Lett.* **23**, 681 (1982)), seguido por saponificación del yodo-acetato intermedio obtenido.

Los halo-alcoholes de fórmula general XI se transforman en los productos de fórmula general III dihalogenados por tratamiento en los reactivos clásicos de halo-deshidroxilación de alcoholes, tales como cloruro de tionilo, tri y pentacloruro de fósforo, oxitricloruro de fósforo o tribromuro de fósforo (ver, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry", J. March, 4ª Edición, pág. 433). Asimismo el tratamiento de los halo-alcoholes XI con un haluro de alquil o arilsulfonilo, tal como el cloruro de metanosulfonilo o de p-toluenosulfonilo, proporciona los correspondientes halo-metanosulfonatos o halo-p-toluenosulfonatos III.

### Parte experimental

#### Ejemplo 1

#### 3-(2-dibencilaminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (V).

A una disolución de 25 g (0,1104 moles) de 3-(2-cloroetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona en 125 mL de acetonitrilo se añaden 14 g (0,1666 moles) de bicarbonato sódico y 24 g (0,1218 moles) de dibencilamina. La mezcla se calienta a reflujo durante 16 h. Se enfría a 5°C y se agita durante 30 min. a esa temperatura. Se filtra por succión, el sólido se suspende en 125 mL de agua y la mezcla se calienta a 60°C con agitación durante 1 h. Se deja enfriar la suspensión a temperatura ambiente y se agita durante 30 min. Se filtra el sólido por succión y se seca a vacío a 40°C. Se obtienen 35,7 g. de sólido blanco. Rdto.: 84%.

Punto de fusión: 110-111°C.

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3020, 2980-2800, 1655, 1588, 1533, 1444, 1188, 744, 694.

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 7,40-7,15 (sc, 10H; aromáticos)  
3,80 (t J=6, 2H;  $\text{CH}_2$  piridopirimidona)  
3,65 (s, 4H;  $\text{CH}_2$  bencilo)  
2,85 (t J=6, 2H;  $\text{CH}_2$  piridopirimidona)  
2,70 (sc, 2H;  $\text{CH}_2$  etileno)  
2,60 (sc, 2H;  $\text{CH}_2$  etileno)  
2,10 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ )  
1,90 (sc, 4H;  $\text{CH}_2$  piridopirimidona).

## ES 2 074 966 A1

Análisis elemental:  $C_{25}H_{29}N_3O$  (P.M.: 387,53)

% Calculado: C-77,49 H-7,54 N-10,84

% Hallado: C-77,36 H-7,59 N-10,77

### 5 Ejemplo 2

*3-(2-aminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (II).*

10 A una suspensión de 20 g (0,0517 moles) de 3-(2-dibencilaminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona en 100 mL de etanol se añaden 2 g de Pd/C al 10% y con 50% de humedad. La mezcla se hidrogena a 45-50°C hasta absorción de unos 2,7 L de hidrógeno. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra el catalizador a través de decalite y se elimina el disolvente a vacío llegándose a un residuo aceitoso que cristaliza al tratar con heptano. Se seca a vacío a temperatura ambiente, ob-  
15 teniéndose 9,3 g de sólido blanco.

Rdto.: 88%.

20 Punto de fusión: 126°C.

IR (KBr),  $cm^{-1}$ : 3322, 2944, 1655, 1588, 1527, 1322, 1194.

25 RMN ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm): 3,90 (t J=6, 2H;  $CH_2$  piridopirimidona)  
2,85 (t J=7, 4H;  $CH_2$  piridopirimidona y  $CH_2$  etileno)  
2,70 (t J=7, 2H;  $CH_2$  etileno)  
2,30 (s, 3H;  $CH_3$ )  
30 1,90 (sc, 4H;  $CH_2$  piridopirimidona)  
1,70 (sa, 2H;  $NH_2$ , deut.).

Análisis elemental:  $C_{11}H_{17}N_3O$  (P.M.: 207,28)

35 % Calculado: C-63,74 H-8,27 N-20,27

% Hallado: C-63,69 H-8,26 N-20,35

### Ejemplo 3

40 *(2,4-difluorofenil)-(tetrahidropiran-4-il)-metanona (VIII).*

A una suspensión agitada de 61,3 g (0,460 moles) de tricloruro de aluminio anhidro en 113 mL de 1,3-difluorobenceno se adicionan gota a gota 34,1 g (0,229 moles) de cloruro de 4-tetrahidropiranocarbonilo.  
45 La mezcla se calienta a reflujo durante 20 h. Se deja enfriar a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se vierte sobre 500 g de hielo y 50 mL de ácido clorhídrico concentrado. Se extrae tres veces con 200 mL de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución acuosa saturada de sal y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente a vacío obteniéndose un aceite que cristaliza. Se recrystaliza de heptano, obteniéndose 41,4 g de sólido blanco. Rdto.: 80%.

50 Punto de fusión: 50-51°C.

IR (KBr),  $cm^{-1}$ : 3054, 2964, 2845, 1680, 1605, 1485, 1421, 1093.

55 RMN ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm): 7,85 (ddd, 1H; aromático)  
6,90 (m, 2H; aromático)  
4,05 (dt, 2H; H-eq- $\alpha$ -O-THP)  
3,50 (m, 2H; H-ax- $\alpha$ -O-THP)  
60 3,30 (m, 1H;  $CH-C=O$ )  
1,85 (sc, 4H; THP)

## ES 2 074 966 A1

Análisis elemental:  $C_{12}H_{12}F_2O_2$  (P.M.: 226,22)

% Calculado: C-63,71 H-5,35 N-16,80

% Hallado: C-63,65 H-5,38 N-16,75

5

### Ejemplo 4

*Oxima de la (2,4-difluorofenil)-(tetrahidropiran-4-il)-metanona (IX).*

- 10 A una disolución de 31 g (0,137 mmoles) de (2,4 -difluorofenil)-(tetrahidropiran-4-il)-metanona en 100 mL de etanol se añaden 10 g (0,144 moles) de clorhidrato de hidroxilamina disueltos en 50 mL de agua y 20 g (0,147 moles) de acetato sódico trihidrato. La solución resultante se calienta a reflujo durante 10 h. Se enfría la mezcla y se evapora el etanol a vacío. Se añaden 100 mL de agua, se enfría la suspensión resultante a 5°C y se filtra el sólido, que se lava con agua helada y se seca a 40°C. Se obtienen 32,24 g
- 15 de un sólido blanco que es una mezcla (3:1) de oximas *sin/anti*. Rdto.: 98%.

La oxima sin deseada se separa de su isómero por cromatografía sobre gel de sílice, utilizando heptano/acetato de etilo (7:3) como eluyente.

- 20 Punto de fusión: 115-116°C

IR (KBr),  $cm^{-1}$ : 3323, 2936, 2850, 1617, 1505, 1421, 1110, 969, 845.

- 25 RMN ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm): 8,10 (s, 1H; N-OH, deut.)  
7,15 (ddd, 1H; aromático)  
6,95 (m, 2H; aromático)  
4,00 (dt, 2H; H-eq- $\alpha$ -O-THP)  
3,40 (m, 2H; H-ax- $\alpha$ -O-THP)
- 30 2,70 (m, 1H; CH-C=O)  
1,70 (sc, 4H; THP)

Análisis elemental:  $C_{12}H_{13}F_2NO_2$  (P.M.: 241,63)

35

% Calculado: C-59,65 H-5,42 F-13,24 N-5,80

% Hallado: C-59,61 H-5,48 F-13,19 N-5,82

- 40 Ejemplo 5

*6-fluoro-3-(tetrahidropiran-4-il)benzo[d]isoxazol (X).*

- 10 g (0,0415 moles) de la oxima sin de la (2,4 -difluorofenil)-(tetrahidropiran-4-il)-metanona se añaden a una solución de 3 g (0,0454 moles) de hidróxido potásico del 85% en 100 mL de metanol. La mezcla se calienta a reflujo durante 1 h. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente a sequedad. Se añaden 50 mL de agua. La suspensión resultante se agita durante 15 min. y se filtra el sólido lavándolo bien con agua. El sólido blanco obtenido se seca a vacío a 40°C. Se obtienen 9,0 g de 6-fluoro-3-(tetrahidropiran-4-il)benzo[d]isoxazol.
- 45

- 50 Rdto.: 98%.

Punto de fusión: 86-87°C

- 55 IR (KBr),  $cm^{-1}$ : 2956, 2858, 1612, 1498, 1240, 1123, 840.

RMN ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm): 7,65 (dd, 1H; aromático)

7,25 (dd, 1H; aromático)

60 7,05 (ddd, 1H; aromático)

4,10 (dt, 2H; Heq- $\alpha$ -O-THP)  
 3,60 (ddd, 2H; Hax- $\alpha$ -O-THP)  
 3,35 (m, 1H; CH-C=N)  
 2,10 (sc, 4H; THP)

5

Análisis elemental:  $C_{12}H_{12}FNO_2$  (P.M.: 221,23)

% Calculado: C-65,15 H-5,47 F-8,59 N-6,33

10 % Hallado: C-65,22 H-5,52 F-8,65 N-6,29

### Ejemplo 6

*3-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-5-yodopentan-1-ol (XI, Y=I).*

15

A 3,4 g (0,0154 moles) de 6-fluoro-3-(tetrahidropiran -4-il)benzo[d]isoxazol disueltos en 20 ml de acetonitrilo seco se añaden sucesivamente 8,147 g (0,054 moles) de yoduro sódico y 3,3 mL (0,0462 moles) de cloruro de acetilo. La mezcla se calienta a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno seco durante 8 h. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se vierte sobre una disolución de 20 g de metabisulfito sódico en 60 mL de agua. Se evapora el acetonitrilo a vacío y se extrae tres veces con 50 mL de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 50 mL de solución acuosa saturada de sal y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente a vacío y el residuo aceitoso se disuelve en 20 mL de metanol. Se añaden 2,13 g (0,0154 moles) de carbonato potásico anhidro y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añaden 7,8 mL de ácido clorhídrico 3N, se evapora el metanol a vacío y el residuo se reparte entre 20 mL de agua y 20 mL de diclorometano. Se separa la fase orgánica, que se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a sequedad a vacío. Se obtienen 3,54 g de un aceite de 3-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-5-yodopentan-1-ol. Rdto.: 66%.

20

25

El producto puede purificarse por cromatografía de columna sobre gel de sílice, utilizando heptano/acetato de etilo (7:3) como eluyente.

30

IR (KBr),  $cm^{-1}$ : 3400, 3100, 2950, 1615, 1500, 1280, 1120, 1050, 960, 840.

35

RMN ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm):  
 7,75 (dd, 1H; aromático)  
 7,25 (sss, 1H; aromático)  
 7,10 (ddd, 1H; aromático)  
 3,65 (sc, 3H; CH-C=N y  $CH_2-OH$ )  
 3,15 (m, 2H;  $CH_2-I$ )  
 2,40 (m, 2H;  $CH_2-CH_2-OH$ )  
 2,10 (m, 2H;  $CH_2-CH_2-I$ )  
 1,70 (s, 1H; -OH, deut.)

40

45

Análisis elemental:  $C_{12}H_{13}FINO_2$  (P.M.: 349,14)

% Calculado: C-41,28 H-3,75 F-5,44 I-36,35 N-4,01

% Hallado: C-41,32 H-3,82 F-5,39 I-36,24 N-3,95

50

### Ejemplo 7

*Metanosulfonato de 2-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-4-yodopentilo (III, Y=I, Z=-O-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).*

55

A una disolución de 3,533 g (0,01 moles) de 3-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-5-yodopentan-1-ol en 20 mL de diclorometano seco preenfriada a 0°C se añaden sucesivamente 2 mL (0,0143 moles) de trietilamina y 1,1 mL (0,0143 moles) de cloruro de metanosulfonilo en 10 mL de diclorometano. La mezcla se agita a 0-5°C durante 1 h. Se añaden 20 mL de agua, se decanta y se extrae dos veces la fase acuosa con 20 mL de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con 20 mL de ácido clorhídrico 1N y con 20 mL de solución acuosa saturada de sal. Se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a sequedad, proporcionando 3,48 g de un aceite de metanosulfonato de 2-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-4-yodopentilo. Rdto.: 81%.

60



# ES 2 074 966 A1

	IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ :	3090, 2930, 1615, 1350, 1175, 955, 820.
5	RMN ( $\text{CDCl}_3$ ), $\delta(\text{ppm})$ :	7,75 (dd, 1H; aromático) 7,30 (dd, 1H; aromático) 7,15 (dd, 1H; aromático) 4,20 (m, 2H; $\text{C}-\text{H}_2-\text{O}_3\text{S}-$ ) 3,60 (m, 1H; $\text{CH}-\text{C}=\text{N}$ ) 3,15 (m, 2H; $\text{CH}_2-\text{I}$ ) 2,95 (s, 3H; $\text{CH}_3-\text{SO}_3-$ ) 2,35 (sc, 4H; $\text{cH}_2-\text{CH}_2-\text{I}$ y $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}_3\text{S}-$ )
15	Análisis elemental:	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FINO}_4\text{S}$ (P.M.: 426,73)
	% Calculado:	C-36,59 H-3,54 F-4,45 I-29,74 N-3,28 S-7,51
	% Hallado:	C-36,62 H-3,60 F-4,50 I-29,69 N-3,33 S-7,60
20	Ejemplo 8	<i>S</i> -{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona 3 (I).
25	20 g (0,08 moles) de 3-(2-aminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona y 34,2 g (0,08 moles) de metanosulfonato de 2-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-4-yodo-pentilo se disuelven en 300 mL de acetonitrilo. Se añaden 17 g (0,2 moles) de bicarbonato sódico y la suspensión resultante se lleva a ebullición durante 6 h. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente a vacío. Se añaden 300 mL de agua y la suspensión se lleva a ebullición durante 30 min con agitación.	
30	Se enfría a temperatura ambiente y se filtra el sólido ocre claro, que se lava con agua y se seca a 50°C. Tras recristalizar el etanol se obtienen 26,3 g de 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, como sólido blanco. Rdto.: 80%.	
35	Punto de fusión:	170°C
	IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ :	3060, 2944, 2800, 1650, 1527, 1122.
40	RMN ( $\text{CDCl}_3$ ), $\delta(\text{ppm})$ :	7,75 (dd, 1H; aromático) 7,25 (dd, 1H; aromático) 7,05 (ddd, 1H; aromático) 3,95 (t, 2H; $\text{CH}_2$ piridopirimidina) 3,15 (sc, 3H; piper.) 2,85 (t, 2H; $\text{CH}_2$ piridopirimidina) 2,75 (sc, 2H; etileno) 2,55 (sc, 2H; etileno) 2,30 (s, 3H; $\text{CH}_3$ ) 2,10 (sc, 4H; piper., piridopirim.) 1,90 (sc, 6H; piper., piridopirim.)
50	Análisis elemental:	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_2$ (P.M.: 410,49)
55	% Calculado:	C-67,30 H-6,63 F-4,63 N-13,65
	% Hallado:	C-67,16 H-6,70 F-4,57 N-13,72
60		

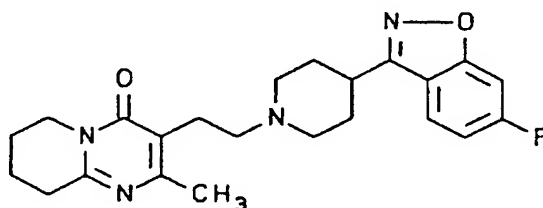
## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de 3-[2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula I

5

10

15



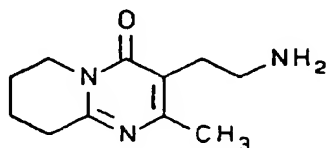
I

20

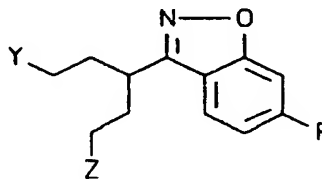
que consiste en hacer reaccionar la 3-(2-aminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, de fórmula II, con compuestos de fórmula general III

25

30



II



III

35

donde Y y Z son grupos salientes, tales como halógeno o un grupo alquil o arilsulfonilo, pudiendo ser Y y Z iguales o distintos entre sí, en presencia de un disolvente y una base adecuados.

40

2. Procedimiento para la obtención de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar, tal como un alcohol de bajo peso molecular, como metanol, etanol, isopropanol o n-butanol, preferentemente etanol, o en disolventes apróticos polares como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o N-metil-pirrolidona, de preferencia acetonitrilo.

45

3. Procedimiento para la obtención de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque la reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica, tal como una amina terciaria o heterocíclica, de preferencia trietilamina, o una base inorgánica, tal como un hidróxido, un carbonato o un bicarbonato alcalino o una mezcla de ellos, preferentemente bicarbonato sódico.

50

4. Procedimiento para la obtención de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, según las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 40 y 120°C, de preferencia a unos 80°C.

55

5. Procedimiento para la obtención de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, según las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque en los compuestos de fórmula general III los dos grupos salientes Y y Z son preferentemente un átomo de yodo y un grupo metanosulfonilo.

60

6. La 3-(2-aminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula II intermedio reaccionante en el producto para la obtención de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

## ES 2 074 966 A1

7. Productos de fórmula general III, donde Y y Z son grupos salientes, tales como halógeno o un grupo alquil o arilsulfonilo, pudiendo ser Y y Z iguales o distintos entre sí, intermedios reaccionantes en el procedimiento para la obtención de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona según las reivindicaciones 1 a 5.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA

⑪ ES 2 074 966

⑫ N.º solicitud: 9400252

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 11.02.94

⑭ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 471/04, 261/20 // C07D 211/28, A61K 31/42, 31/505, 31/445

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES-8506705-A (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 01.06.85 * Todo el documento *	1-7
A	EP-299349-A (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 18.01.89 * Todo el documento *	1-7
A	EP-196132-A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 01.10.86 * Todo el documento *	1-7

<b>Categoría de los documentos citados</b> X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica		O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud
---	--	--

<b>El presente informe ha sido realizado</b> <input checked="" type="checkbox"/> para todas las reivindicaciones <input type="checkbox"/> para las reivindicaciones nº:	
---	--

<b>Fecha de realización del informe</b> 22.05.95	<b>Examinador</b> H. Aylagas Cancio	<b>Página</b> 1/1
---	--	----------------------

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**